Health Canada Santé Canada

Bulletin 8, numéro 2
Avril 1998

Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

DANS CE NUMÉRO :

! *Œsophagite provoquée par l'alendronate*
! *Statistiques des EIM en 1997*
! *Communiqué*

Œsophagite provoquée par l'alendronate

L'alendronate monosodique (Fosamax®), un aminobisphosphonate, est un inhibiteur de la résorption ostéoclastique, dont l'utilisation au Canada a été approuvée pour le traitement de la maladie osseuse de Paget et pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

Entre décembre 1995, date à laquelle la vente du Fosamax® a été approuvée au Canada, et janvier 1998, le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) a reçu 138 rapports, dont 78 soupçonnaient des effets gastro-intestinaux associés au médicament. Quatorze rapports décrivaient des effets œsophagiens : œsophagite (9), ulcération œsophagienne (3), rétrécissement de l'œsophage (1) et perforation de l'œsophage (1). Dans ce dernier cas, on a montré plus tard que la perforation s'était produite pendant une intervention chirurgicale et on ne l'a donc pas associée à une thérapie à l'alendronate. Nous décrivons ici les cas d'ulcération et de rétrécissement.

Cas 1 : Une femme de 62 ans a reçu une dose non précisée d'alendronate pendant une durée inconnue afin de traiter son ostéoporose. Le rapport a indiqué que la patiente a dû être hospitalisée. Outre des vomissements ayant l'aspect de marc de café, elle est devenue acidosique. Une endoscopie a révélé une grave érosion gastro-œsophagienne et des indications que les comprimés d'alendronate adhéraient toujours aux parois de l'œsophage. On lui a administré de la ranitidine intraveineuse pendant trois jours suivie par de l'oméprazole (20 mg deux fois par jour). La patiente s'est rétablie. On ne sait pas si la patiente avait suivi la posologie de l'alendronate. Elle prenait en même temps uniquement de l'insuline.

Cas 2 : Une femme de 64 ans a reçu 10 mg par jour d'alendronate pendant quatre semaines. Trois semaines après le début de la thérapie, elle entrait à l'hôpital à la suite d'une exacerbation aiguë de son arthrite rhumatoïde. Après son admission, la patiente s'est plainte de nausées, de vomissements et de douleurs à l'épigastre. Les tests de laboratoire ont indiqué une baisse de sa teneur en hémoglobine, qui est passée de 123 g/L (la normale est de 115 à 155) le lendemain de son admission à 102 g/L cinq jours plus tard. Neuf jours après son admission, une gastroscopie confirmait un ulcère à l'œsophage. On a traité l'ulcère à l'oméprazole (20 mg/j). Au moment de la rédaction du rapport, une semaine plus tard, la patiente ne s'était pas encore rétablie. Parmi les médicaments qu'elle a pris en même temps pendant plusieurs mois, notons de la prednisone (7,5 mg/j), de l'huile de foie de flétan (1 capsule/j), du calcium (1500 mg/j) et de l'acétaminophène (au besoin contre la douleur). Un mois après la réaction, un suivi confirmait que l'alendronate n'avait pas été pris avec une quantité suffisante d'eau.

Cas 3 : Une femme de 82 ans hospitalisée dans une unité de stabilisation du comportement a reçu une dose inconnue d'alendronate. Le rapport ne donnait aucun détail sur l'administration du médicament. Après six semaines de thérapie, la teneur en hémoglobine avait baissé à 86 g/L. L'endoscopie a révélé deux érosions de l'œsophage en bas de 20 cm. La patiente s'est rétablie après l'interruption de la thérapie à l'alendronate et une administration d'oméprazole (à raison de 40 mg/j pendant un mois). Elle avait des antécédents d'abus d'alcool et prenait d'autres médicaments, dont aucun ne présente d'association connue avec l'apparition de troubles gastro-intestinaux.

Cas 4 : Une femme de 77 ans a reçu 10 mg par jour d'alendronate pendant au moins deux mois. Les résultats d'un repas baryté ont révélé un rétrécissement de l'œsophage. La réaction a été découverte pendant le séjour de la patiente à l'hôpital et a nécessité une prolongation de son hospitalisation. L'issue de ce cas n'est pas connue. On a rapporté qu'elle n'avait pas pris l'alendronate en position assise ni avec suffisamment d'eau.

On n'a pas déterminé le mécanisme des lésions à l'œsophage provoquées par l'alendronate, mais elles pourraient être dues au coincement du comprimé dans l'œsophage, causant ainsi une exposition prolongée des muqueuses au médicament. De plus, le reflux du contenu gastrique présentant des traces de médicaments pourrait faire partie de la pathophysiologie<1>. Dans une récente étude randomisée croisée avec un groupe témoin recevant un placebo, on a comparé les lésions muqueuses causées par l'alendronate (40 mg), l'AAS (1300 mg) et un placebo chez 12 sujets en santé. Les résultats ont révélé des lésions aux muqueuses gastriques, visibles à l'endoscopie, chez 58 %, 75 % et 0 % des sujets, respectivement. Dans les deux groupes traités aux médicaments, les lésions ont été beaucoup plus importantes que celles observées chez le groupe témoin ($p < 0,001$) et ont été jugées graves (trois sites ou plus d'érosion ou vastes sites d'érosion présentant une implication importante de la muqueuse ou un ulcère) chez la moitié des patients ayant reçu de l'alendronate ou de l'AAS. Les auteurs ont conclu que l'alendronate provoquait des lésions aux muqueuses des voies digestives supérieures, semblables à celles causées par l'AAS<2>.

Dans les études de précommercialisation, des effets indésirables à l'œsophage sont survenus chez 15 % à 18 % des patients qui avaient reçu un placebo ou de l'alendronate (à des doses de 5, 10 et 40 mg) et ils ont été considérés comme graves chez 1,5 % de tous les patients dans les quatre groupes traités<3>. Cependant, l'expérience postcommercialisation indique qu'un pourcentage plus important des effets œsophagiens signalés dans les rapports sont graves. En 1996, un examen des données de postcommercialisation précisait que 199 effets indésirables liés à l'œsophage avaient été signalés dans le monde parmi 470 000 patients<1,3>. De ces 199 cas, 51 ont été jugés graves et 32 ont nécessité une hospitalisation. On peut expliquer cet écart de fréquence entre les effets graves avant et après la commercialisation du médicament par les fréquentes visites de suivi et un renforcement des renseignements au sujet de la posologie dont auraient fait l'objet les participants aux études de précommercialisation<1,3>.

Plusieurs rapports de cas publiés signalent des lésions à l'œsophage causées par une thérapie à l'alendronate. Dans la plupart des cas, les patients n'avaient pas observé la posologie<1,4-6>. On a signalé des lésions œsophagiennes chez des patients qui avaient respecté la posologie mais qui avaient cependant déjà eu des troubles à l'œsophage<1,7> et chez des patients qui ne présentaient aucun facteur de risque apparent sinon un âge plus avancé<1>. Des cliniciens semblent croire que des lésions œsophagiennes peuvent se produire malgré l'observation des instructions de dosage et ils recommandent de suivre les patients régulièrement et à long terme pour s'assurer qu'ils respectent la posologie et pour dépister les effets indésirables<8>.

Les recommandations actuelles de la monographie du produit concernant l'administration de l'alendronate visent à faciliter

le passage du médicament jusqu'à l'estomac et ainsi à réduire tout risque possible d'irritation de l'œsophage :

- Le comprimé doit être pris avec un grand verre d'eau (de 200 à 250 mL) au moins 30 minutes avant la prise de tout aliment durant la journée.
- Le patient doit demeurer debout ou assis pendant au moins 30 minutes après avoir pris le comprimé et après son premier repas de la journée.
- Partout dans le monde, on a révisé la monographie du Fosamax® afin d'inclure dans les contre-indications les patients qui sont atteints de troubles de l'œsophage qui retarde la vidange (p. ex., un rétrécissement ou une achalasie) et ceux qui sont incapables de rester en position debout ou assise pendant au moins 30 minutes.
- ! Il faut enjoindre les patients d'interrompre la thérapie s'ils éprouvent tout symptôme de problèmes œsophagiens (difficultés ou douleurs à la déglutition, douleurs rétrosternales ou sensations de brûlure nouvelles ou exacerbées) et à consulter sans délai leur médecin.

Cet article est publié sous la direction de : Lynn Macdonald, BSP, Bureau de la surveillance des médicaments.

Références

1. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
2. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R. Primary amino-bisphosphanates: a new class of gastrotoxic drugs – a comparison of alendronate and aspirin. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1322-5.
3. Liberman UA, Hirsch LJ. Esophagus and alendronate [lettre]. *N Engl J Med* 1996;335:1069-70.
4. Colina RE, Smith M, Kikendall JW, Wong RYH. A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am J Gastroenterol* 1997;92:704-6.
5. Naylor G, Davis MH. Oesophageal stricture associated with alendronic acid [lettre]. *Lancet* 1996;348:1030-1.
6. Rimmer DE, Rawls DE. Improper alendronate administration and a case of pill esophagitis [lettre]. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2648-9.
7. Levine J, Nelson D. Esophageal stricture associated with alendronate therapy. *Am J Med* 1997;102:489-91.
8. Kelly R, Taggart H. Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice [lettre]. *BMJ* 1997;315:1235.

Rapports sur les effets indésirables des médicaments — 1997

L'origine des rapports sur les effets indésirables des médicaments (EIM) présentés au PCSEIM demeure à peu près la même qu'en 1996 (Tableau 1). Dans la plupart des cas, les auteurs des rapports sont des professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, personnel infirmier, dentistes, médecins-légistes et autres) qui *soupçonnent* qu'un médicament a pu provoquer des effets indésirables et qui remplissent volontairement un rapport d'EIM pour l'envoyer directement au PCSEIM ou indirectement par l'une des autres sources. Le PCSEIM tient à remercier tous ceux d'entre vous qui lui ont fait parvenir des rapports d'EIM de votre importante contribution au programme de surveillance de l'innocuité des médicaments au Canada, et il vous incite à poursuivre vos efforts en ce sens.

Cet article est publié sous la direction de : Claire-Marie Wray, PhD, Bureau de la surveillance des médicaments.

Tableau 1 : Source des rapports sur les effets indésirables des médicaments au Canada en 1996 et 1997

	N^bre^ (et %) des rapports reçus			
Source	En 1996		En 1997	
Fabricant	1659	(39,5)	1549	(38,7)
Centre régional	1052	(25,1)	993	(24,8)
Hôpital	730	(17,4)	671	(16,7)
Pharmacien	293	(7,0)	404	(10,1)
Médecin	212	(5,0)	151	(3,8)
Autre*	252	(6,0)	238	(5,9)
Total	4198	(100,0)	4006	(100,0)

*Comprend la liste non exhaustive suivante : les associations professionnelles, les centres d'hébergement et de soins de longue durée, les inspecteurs régionaux de la Direction générale de la protection de la santé, les médecins-légistes, le personnel infirmier, les dentistes et les patients.

COMMUNIQUÉ

Cette chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM signalés récemment. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que les réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. Nous espérons qu'ils pourront favoriser la notification d'autres cas d'EIM rapidement.

Hydrochlorure de dorzolamide (Trusopt®)

La dorzolamide, un inhibiteur topique de l'anhydrase carbonique, sert à traiter une élévation de la tension intraoculaire. Depuis la commercialisation du produit en décembre 1996, le PCSEIM a reçu 24 rapports d'EIM soupçonnés d'être associés à ce médicament. De ce nombre, 17 rapports décrivaient 25 effets indésirables qui ne figuraient pas dans la monographie ni sur l'étiquette du produit et touchaient huit femmes, trois hommes et six patients de sexe inconnu, tous âgés de 60 à 92 ans. Les effets inattendus classés par catégorie de système ou organe comprennent :

- *Troubles cardiovasculaires :* arrhythmie et sensations d'oppression à la poitrine (1); hypertension (2); hypertension aggravée (1); palpitations (1); enflure non inflammatoire (1).
- *Troubles gastro-intestinaux :* brûlure épigastrique (1).
- *Troubles de la vue et de l'ouïe et troubles psychiatriques :* anxiété, désorientation, hallucinations auditives et visuelles (1); cécité (2); œdème de la cornée (1); sensation de corps étranger (2); uvéite et synéchies postérieures (1).
- État général : épistaxis (1); congestion nasale (1)
- *Troubles du système nerveux central et périphérique :* absence épileptique et petit mal (1).
- *Dermatoses :* alopécie (1); urticaire (1).

Sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil©)

L'hydroxychloroquine, qui est indiqué pour un traitement de suppression et un traitement des attaques aiguës de malaria, est aussi indiqué pour le traitement du lupus discoïde et du lupus érythémateux disséminé ainsi que de l'arthrite rhumatoïde chez les patients qui ne réagissent pas de façon satisfaisante à des médicaments présentant moins de risque d'effets secondaires sérieux. L'utilisation accrue du médicament dans le traitement des maladies du tissu conjonctif a récemment soulevé des inquiétudes quant aux effets toxiques de l'hydroxychloroquine sur la rétine.

En 1997, le PCSEIM a reçu un rapport sur une fillette de sept ans qui avait été traitée à la suite d'une polyarthropathie pendant une période de trois à quatre années. En avril 1997, elle souffrait de rétinopathie, de scotome, d'une zone circulaire, d'une dysfonction maculaire et d'effets toxiques sur la macula. Au moment du rapport, six mois plus tard, la patiente n'était pas encore rétablie.

Calcium d'atorvastatine (Lipitor^{MD})

Une ou deux journées après avoir commencé une thérapie à l'atorvastatine (10 mg/j) pour soigner un taux élevé de cholestérol, un homme de 67 ans s'est plaint "qu'il ne se sentait pas bien". Une éruption apparaissait peu de temps après. Une semaine plus tard, il souffrait de dyspnée et d'une faiblesse accrue. À son admission à l'hôpital trois semaines après le début de la thérapie à l'atorvastatine, une éruption pétéchiale et des ecchymoses apparaissaient. La teneur en hémoglobine était de 55 (la normale est de 140 à 180) g/L, la numération plaquettaire était à 7 (la normale est de 130 à 400) x 10^9/L et la numération des érythrocytes s'établissait à 1,48 (la normale est de 4,4 à 5,8) x 10^{12}/L. La formule sanguine était normale quatre mois auparavant. Une biopsie de la moelle osseuse révéla une anémie aplastique. La thérapie à l'atorvastatine fut interrompue; six jours plus tard, la teneur en hémoglobine était de 109 g/L, la numération plaquettaire était à 60 x 10^9/L, tandis que celle des érythrocytes s'établissait à 3,35 x 10^{12}/L. On ignorait l'issue du cas au moment du rapport. Le patient prenait aussi depuis au moins cinq ans de la lévothyroxine, du furosémide, de la nifédipine et du métoprolol, notamment. Il a pris de la lovastatine pendant plusieurs années jusqu'à ce qu'à ce qu'il commence la thérapie à l'atorvastatine.

Rispéridone (Risperdal[MD])

Une jeune femme de 17 ans aux prises avec des difficultés mentales a présenté une augmentation des niveaux sériques de la carbamazépine après le début d'une thérapie à la rispéridone (1 mg deux fois par jour), un médicament antipsychotique. Elle prenait déjà depuis cinq ans de la carbamazépine (1400 mg/j) et ses crises étaient sous contrôle. Deux semaines avant le début de la thérapie à la rispéridone, son niveau de carbamazépine se situait à 49 (la fourchette thérapeutique normale est de 16 à 50) µmol/L. Une semaine après l'administration de la rispéridone, la patiente vomissait, avait plusieurs crises épileptiques et était irritable, outre une période de léthargie entre chaque crise. Trois jours plus tard, elle était admise à l'hôpital. On lui a diagnostiqué une pneumonie. On a aussi découvert que son taux de carbamazépine se situait à un niveau toxique de 105 µmol/L. On a donc arrêté la rispéridone et interrompu la carbamazépine. Quatre jours plus tard, le niveau de carbamazépine de la patiente était de 26 µmol/L, et on a repris l'administration de la carbamazépine. On a rejeté toute possibilité d'une surdose de carbamazépine.

Chlorhydrate de venlafaxine (Effexor®)

Huit jours après le début d'une thérapie à la venlafaxine (37,5 mg deux fois par jour) pour soigner une dépression, un homme de 23 ans subissait une crise angiospastique (angine de Prinzmetal). Par deux fois, le patient a éprouvé des douleurs oppressantes au centre de la poitrine. La première fois, c.-à-d. huit jours après le début du traitement, des douleurs l'ont tenu éveillé durant la nuit pendant 45 minutes. Le deuxième épisode s'est produit deux jours plus tard au petit matin et a duré neuf heures et demie. Un électrocardiogramme (ECG) à l'urgence a révélé une élévation de 1 mm de la jonction J aux électrodes 2 et 3, et une fibrillation auriculo-ventriculaire avec aplatissement de la montée de l'onde T, uniquement à la troisième électrode. Un deuxième ECG quatre heures plus tard montrait une élévation de 0,5 mm du segment ST à la troisième électrode, avec une très légère convexité du segment ST d'une onde plate T. Le niveau total de la créatine-kinase (CK) était de 259 (habituellement entre 20 et 235) U/L, le taux de CK-MB (composante myocardique) était de 29 (habituellement entre 0 et 5) UG/L et l'indice relatif CK-MB atteignait 11 (habituellement entre 0 et 4), un signe d'ischémie myocardique. Dans les deux occasions, la douleur s'est résorbée spontanément. Après avoir diagnostiqué un infarctus non transmural de la paroi inférieure du myocarde, on a admis le patient à l'unité des soins cardiaques. À l'arrivée du patient, l'échocardiogramme était normal. L'angiographie effectuée le lendemain n'a révélé qu'une très légère coronaropathie de l'artère coronaire droite, tandis qu'un ventriculogramme gauche montrait une hypokinésie légère au niveau

inféro-basal. Trois jours après l'admission, on a interrompu la venlafaxine. Au moment du rapport, le patient ne montrait aucun symptôme. On a jugé qu'il ne présentait pour ainsi dire aucun facteur de risque de cardiopathie et il faisait régulièrement de l'exercice.

Cette section est publiée sous la direction de : Amal Hélal, BSc Phm, en collaboration avec Lynn Macdonald, BSP, et Pascale Springuel, BPharm, Bureau de la surveillance des médicaments.

La version électronique de ce bulletin peut être consulté à la rubrique Publications, à l'adresse suivante : **www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut**

Les rapports spontanés sur des effets indésirables des médicaments (EIM) constituent une source courante et cruciale de renseignements sur l'innocuité des médicaments. C'est pourquoi nous encourageons les professionnels de la santé à faire rapport de tout EIM soupçonné à une des adresses suivantes :

Colombie-Britannique
Centre régional EIM de la Colombie-Britannique
Att: Centre d'information sur les médicaments et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver BC V6Z 1Y6
tél. 604 631-5625
téléc. 604 631-5262

Saskatchewan
Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
Saskatoon SK S7N 5C9
tél. 306 966-6340 or 800 667-3425
téléc. 306 966-6377

Québec
Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal QC H4J 1C5
tél. 514 338-2961 or 338-2161 (appels à frais virés acceptés)
téléc. 514 338-3670

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Edouard et Terre-Neuve
Centre régional EIM de l'Atlantique
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
New Halifax Infirmary Building
Level 200, Drug Information Centre
1796, rue Summer
Halifax NS B3H 3A7
tél. 902 473-7171
téléc. 902 473-8612

Autres provinces et les territoires
Unité de la Notification des effets indésirables des médicaments
Division de l'évaluation continue
Bureau de la surveillance des médicaments
Programme des produits thérapeutiques
Indice de l'adresse 4103B1
Ottawa ON K1A 1B9
tél. 613 957-0337
téléc. 613 957-0335

Canada Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par le Programme des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié régulièrement dans le JAMC.

Veuillez noter: Un système de notification volontaire repose sur l' intuition, la réflexion latérale et l' ouverture d' esprit. C' est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables.

Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles.